



Fabrico rápido de implantes ósseos personalizados

Texto: C. Relvas, A. Ramos, A. Completo [Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Aveiro];

J. A. O. Simões [Escola Superior de Artes e Design de Matosinhos; Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Aveiro]

SUMÁRIO

Actualmente existem situações clínicas específicas relacionadas com perdas ou correcções ósseas significativas, cuja solução dificilmente poderá ser alcançada com implantes ou próteses disponíveis comercialmente, sendo necessário o recurso a soluções personalizadas (ditas customizadas), isto é, implantes que são concebidos e fabricados em função das especificidades do paciente.

Neste sentido, o desenvolvimento de uma nova metodologia que permita o fabrico rápido de implantes ósseos em simultâneo com o acto cirúrgico poderá apresentar vantagens significativas, pois permite ao cirurgião corrigir ou alterar a geometria do implante em função de uma qualquer ocorrência anómala detectada já durante a cirurgia.

A abordagem neste trabalho passou pelo desenvolvimento de uma aplicação informática que permitisse integrar numa única plataforma um conjunto de ferramentas como scanner 3D, sistema de fabrico assistido por computador (CAM) e fabrico em máquinas controladas por computador (CNC) para assim fabricar de forma rápida um implante adaptado à anatomia do paciente. O método estabelecido assentou em quatro etapas essenciais: a primeira consiste na captação da geometria do implante, realizada localmente pelo cirurgião e não envolve meios computacionais. A segunda consiste na obtenção do modelo virtual da geometria do implante, realizada a partir do levantamento de forma do modelo obtido na

etapa anterior, utilizando um scanner 3D por laser. A terceira etapa consiste na utilização de um sistema CAM para a elaboração do programa de maquinagem do implante. Na quarta e última etapa materializa-se o fabrico do implante numa fresadora CNC.

O sistema desenvolvido permitiu integrar recursos e tecnologias cuja utilização exige conhecimentos muito especializados, mas inseridos num ambiente amigável para o utilizador possibilita que estes possam ser utilizados por pessoas não profundamente conhecedoras das tecnologias integradas. A solução implementada revelou-se mais acessível ao nível dos custos de aquisição das tecnologias de suporte e da facilidade de utilização quando comparada com outros processos de fabrico de implantes customizados, nomeadamente os obtidos a partir de informação gerada por tomografia computadorizada (TAC).

1. INTRODUÇÃO

O uso da tecnologia de prototipagem rápida (PR) aplicado à área da saúde tem apresentado enormes benefícios, nomeadamente no que se refere ao planeamento cirúrgico e ao fabrico de próteses e implantes (Zhongzhong Chen et al., 2004; Mulken et al., 2006, Petzold et al., 1999, Seitz et al., 2004, Winder and Bibb, 2005). Mais recentemente temos assistido ao desenvolvimento de novas aplicações de PR na área médica, no entanto, as aplicações cirúrgicas são ainda aquelas que têm maior representatividade.

Assim, tal como aconteceu nas áreas da engenharia industrial e no desenvolvimento de produto, espera-se que a introdução das tecnologias de prototipagem na área médica permita obter em termos de redução de tempo e de custos, ganhos superiores a 50% (Venkata Rao and Padmanabhan, 2007, Poukens et al., 2008). No entanto, verifica-se actualmente que o esforço da investigação focaliza-se na automatização dos processos como forma de redução do número de interações e tempo consumido pelas mesmas, e deste modo, torna-se relevante facultar a integração tecnológica através da criação de interfaces gráficos mais amigáveis ("user friendly") e a promoção do uso destas plataformas na prática clínica (Vukašinovic et al., 2007, Martelli et al., 2003).

Os implantes customizados foram introduzidos no final da década de 80, em artroplastias da anca (Bargar, 1989; Mulier et al., 1989; Stulberg et al., 1989) e tinham como objectivo produzir um melhor ajustamento do implante às características anatómicas do paciente e repor a funcionalidade da articulação de uma forma mais próxima da natural.

São considerados implantes customizados, aqueles cuja geometria foi definida especificamente em função da anatomia do paciente. Considerando, por exemplo, a utilização de próteses de anca fabricadas por medida, estas são recomendadas para pacientes jovens ou com anatomias invulgares, como forma de aumentar a durabilidade e a longevidade do implante (Bargar, 1989; Stulberg et al., 1989; McCarthy et al., 1997).

Outra das aplicações possíveis para este tipo de implante relaciona-se com as cirurgias de reconstrução, nestes casos a perda causada pela eventual remoção da matéria óssea devido a um tumor ou a um acidente de viação, pode ser compensado por um implante que permita repor as características morfológicas e funcionais do paciente.

Os sistemas utilizados para o fabrico de implantes customizados podem dividir-se em processos pré-operatórios e intra-operatórios. Os sistemas pré-operatórios recorrem a processos não invasivos como radiografias (RX) e tomografias computadorizadas (TAC) para obter a geometria do implante (Robertson et al., 1987 Aldinger et al. 1988, Bargar 1989, Stuhlberg et al. 1989, Rubin et al. 1992, Hua et al. 1995, Dujardin et al. 1996). Os sistemas intra-operatórios usam técnicas invasivas que permitem obter a informação da geometria do implante durante a cirurgia (Mulier et al., 1989; Relvas et al., 2009).

São vários os fabricantes de próteses convencionais que também oferecem pelo menos um tipo de prótese customizada, sendo que a maioria das soluções apresentadas assentam o fabrico no recurso à maquinagem CNC de um modelo cuja geometria foi obtida a partir de imagens de TAC ou ressonância magnética do paciente.

O desenvolvimento de um sistema de fabrico rápido de implantes customizados que possa ser utilizado em simultâneo com o acto cirúrgico, apresenta-se altamente vantajoso pois os processos pré-operatórios requerem tempo prévio e não permitem que se possa proceder à modificação da geometria do implante face a uma qualquer ocorrência durante a cirurgia que provoque a alteração da zona de alojamento.

Outros factores de análise referem-se ao facto de os sistemas actualmente disponíveis serem onerosos, no que se refere aos custos dos equipamentos e aos custos de utilização e para além disso requerem pessoal especializado. Este é outro dos aspectos relevantes da aplicação desenvolvida que para além de recorrer a equipamentos de custos mais acessíveis, estes estão integrados numa plataforma que permite a sua utilização por pessoas ligadas à área clínica e por isso menos habituadas a operar com tecnologias como CAD/CAM e engenharia inversa (*reverse engineering*).

A diminuição dos custos dos equipamentos e o recurso a uma plataforma integrada que facilite a utilização da tecnologia, pode favorecer o desenvolvimento e tornar esse mesmo desenvolvimento mais abrangente, isto é, o recurso a equipamentos menos dispendiosos e mais fáceis de utilizar pode permitir utilizá-los em situações até aí pouco usuais, como por exemplo no fabrico de próteses ou implantes customizados.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A aplicação desenvolvida teve por base a integração das tecnologias de suporte necessárias à concepção e fabrico de implantes customizados. O sistema foi concebido para suportar a tecnologia de digitalização e levantamento de forma, a tecnologia de programação assistida (CAM) e o fabrico do implante por maquinagem CNC.

A metodologia de fabrico rápido de implantes customizados envolve um conjunto de etapas prévias à cirurgia. Estas iniciam-se com a realização de um RX que serve para conceber e fabricar um modelo pré formado do implante (implante sobredimensionado), bem como o conjunto do instrumental (*reamers*) necessário para a cirurgia. Caso ainda seja necessário, poderá também ser concebido e fabricado um modelo mestre (*master*) que é utilizado durante a cirurgia para obter *in situ* a geometria do implante.

A nova metodologia do sistema integrado de fabrico de implantes customizados pressupõe diferentes fases como ilustrado na figura 1.

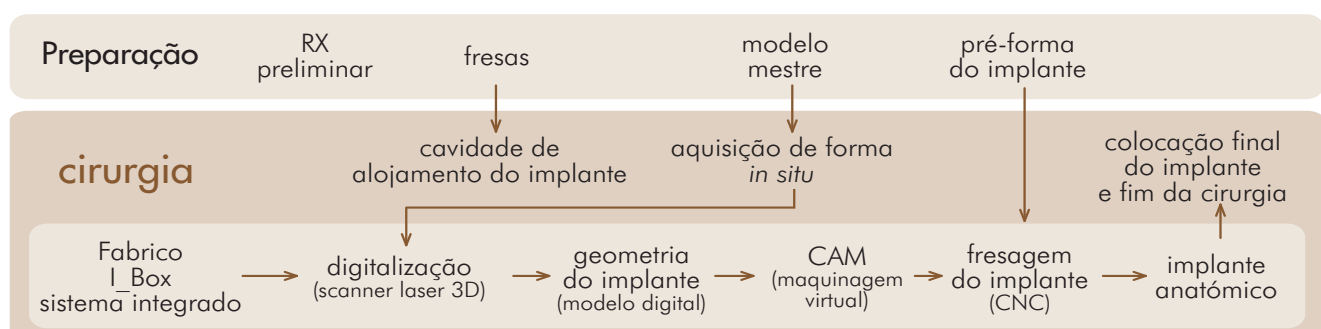


Figura 1 – Processo de fabrico de implantes customizados em simultaneidade com o acto cirúrgico

Durante a cirurgia e após o cirurgião preparar a cavidade de alojamento do implante, este utiliza o *master* para obter a geometria do implante através da injeção um silicone de cura rápida que fica retido numa membrana de látex que envolve o *master*.

O *master*, após a cura do silicone, é retirado e colocado num scanner 3D por laser, o qual permitir obter o modelo digital do implante cuja superfície de fixação corresponde à morfologia do local de alojamento do implante no paciente. Uma vez obtido o modelo digital, este é transferido para a aplicação CAM que gera as trajectórias das ferramentas de corte e o respectivo programa CN. O programa CN é enviado para a máquina CNC onde após a colocação do pré implante, se procede à maquinação da geometria do implante de forma a este adaptar-se perfeitamente à cavidade de alojamento.

2.1 Sistema de levantamento de forma

Considerando que o processo de levantamento de forma 3D da superfície deve ser rápido (menor que 3 min.) e a obtenção do modelo digital da superfície deve ser automática, utilizou-se um scanner 3D por laser (LPX 250, Roland DG Corp.). O controlo deste equipamento é feito pela aplicação I-Box desenvolvido como plataforma do sistema integrado que faz a emulação da aplicação DrPic3 (Roland DG Corp.) e permite a exportação de modelos digitais gerados no scanner 3D em formato STL.

2.2 Sistema CAM

A aplicação CAM utilizada foi o PowerMill 8 (Delcam plc., Birmingham, Reino Unido) preparado para controlar processos de fresagem até 5 eixos e para a programação da fresadora CNC foi configurado um pós-processador para código ISO (Fanuc) a 4 eixos.

O sistema CAM faz a importação do ficheiro STL do modelo para uma *template* onde estão previamente definidos os suportes de fixação da peça ao 4.º eixo da máquina, assim como as estratégias de corte e os valores dos parâmetros de maquinação definidos por defeito, podendo estes no entanto serem alterados pelo utilizador. O sistema no final gera o programa CN com a configuração pretendida e definida no pós-processador.

2.3 Sistema de fabrico

O processo de fabrico é assegurado por uma fresadora CNC de 4 eixos (MDX 650, Roland DG Corp.). As características do equipamento são correntes em termos tecnológicos, nomeadamente: precisão (erro de posicionamento = 0.05 mm), boa rapidez (5 000 mm/min.), elevada rotação para permitir maquinação diversos materiais e pequenos detalhes (12 000 rpm) e facilidade de utilização (programação CN ISO / compatível Fanuc). Este equipamento apresenta-se ainda como facilmente transportável (peso total = 120 kg; dimensões totais = 930 mm (L) x 1085 mm (P) x 870 mm (A)) o que permite aumentar a mobilidade de todo o sistema.

2.4 Sistema Integrado

O sistema integrado foi desenvolvido em .NET e foi designado por I-Box. O sistema prevê dois níveis de utilizadores, POUCO EXPERIENTE para utilizadores sem conhecimentos técnicos das tecnologias suportadas e EXPERIENTE para utilizadores que pretendam tirar partido do potencial das aplicações embebidas e consequentemente, este modo de operação exige, por parte do utilizador, um profundo conhecimento das aplicações suportadas.

Considerando a utilização POUCO EXPERIENTE que foi desenvolvida para utilizadores sem conhecimentos, esta integra três aplicações SCAN 3D (levantamento de forma), PMILL (geração de trajectórias) e CNC (pós-processamento e DNC) sendo que o grafismo do ecrã apresenta-se sempre em três colunas verticais. A coluna da esquerda com a estrutura de dados e passos executados, a coluna central apresenta os parâmetros que deverão ser configurados, mas cujos campos estão previamente definidos com valores por defeito e a coluna da direita faz a apresentação gráfica do processo em curso. No fundo do ecrã existe ainda uma barra com instruções de apoio ao utilizador e o sistema é complementado com uma ajuda ao utilizador (help de apoio) em HTML.

O sistema permite incorporar vários *templates* que poderão ser criados conforme os diferentes modelos ou tipos de implantes que se pretendam fabricar. Os parâmetros de corte do processo de maquinação são carregados por defeito através da selecção dos diferentes tipos de material utilizado no fabrico da peça, contemplando no entanto, a possibilidade de alteração ou de criação de tabelas com novos valores.

A figura 2 apresenta o modelo implementado no I-Box, assim como os diversos passos executados pela aplicação. Na figura 3 é possível ver o aspecto geral do ecrã da aplicação.

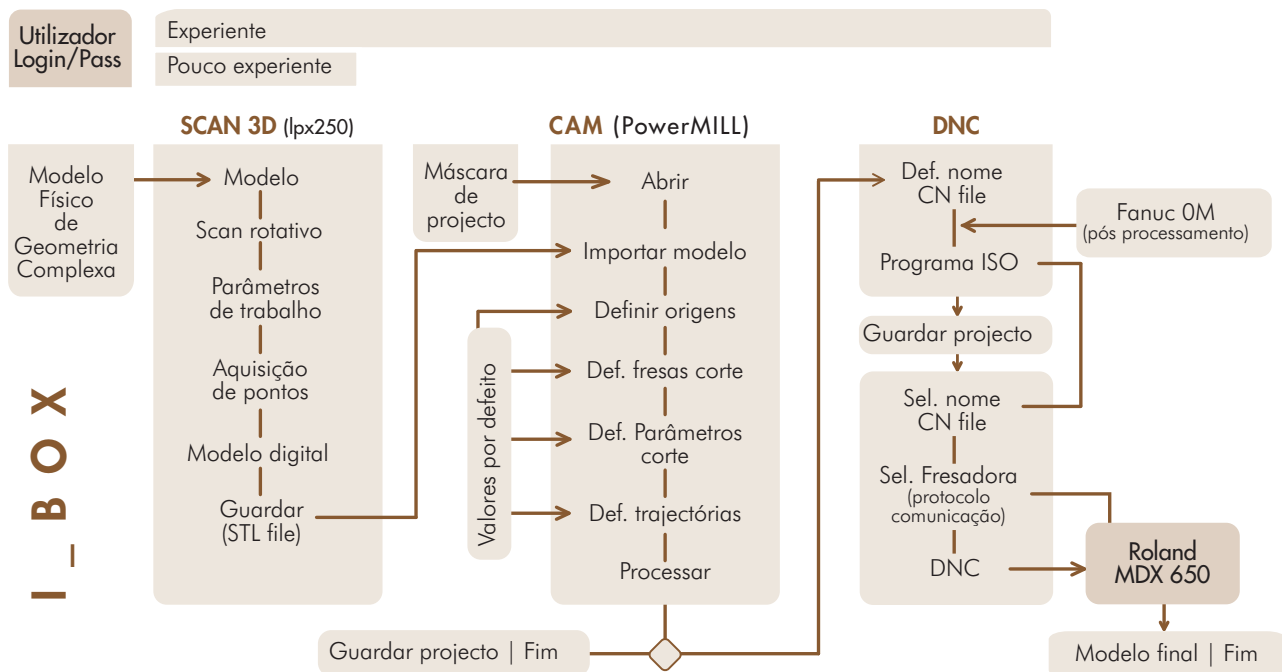


Figura 2 – Modelo implementado no I-Box

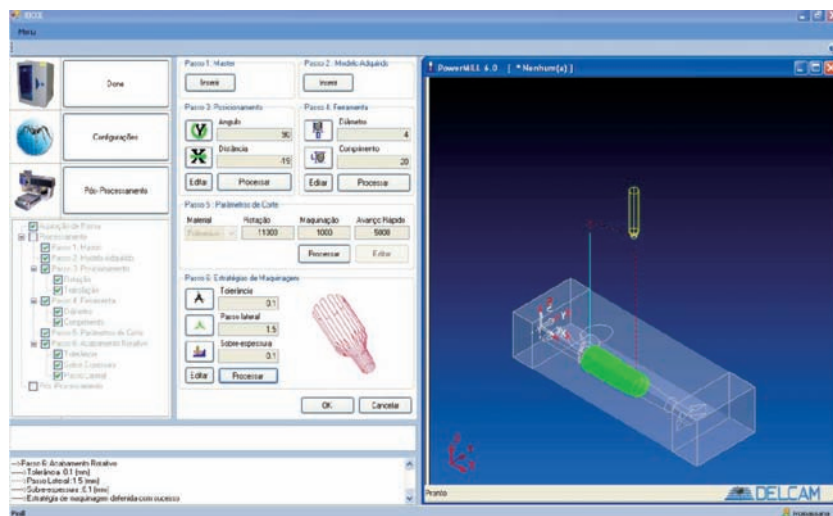


Figura 2 – Aspecto gráfico da aplicação I-Box

3. EXPERIMENTAÇÃO E VALIDAÇÃO DO SISTEMA

Sendo que o trabalho e os resultados obtidos em laboratório podem ser substancialmente diferentes dos obtidos em condições correntes de utilização, em prática clínica, implica por vezes a reformulação ou adaptação dos sistemas desenvolvidos, Optou-se deste modo que o sistema fosse testado e validado através de experimentação *in vivo*. Esta experimentação foi realizada em parceria pelo Grupo de Investigação em Biomecânica da Universidade de Aveiro e investigadores do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade de Évora.

Ovelhas foram seleccionados para a testar *in vivo* o funcionamento operacional do sistema integrado e a cirurgia escolhida para a realização do implante customizado foi uma artroplastia da anca, com o fabrico completo de uma haste femoral anatomicamente adaptada à morfologia do fémur da ovelha. Estas escolhas foram feitas considerando um conjunto de factores de análise, entre as quais se destacam, uma grande experiência da equipa médica neste tipo de intervenções cirúrgicas e o facto do fémur da ovelha apresentar uma morfologia com curvatura em S acentuada, com uma estrutura óssea frágil o que representou um desafio adicional no desenvolvimento do implante e na sua fixação.

As cirurgias decorreram nas instalações da Universidade de Évora, no Pólo da Mitra, em Valverde, e os animais foram cedidos pelo Departamento de Medicina Veterinária dessa mesma instituição. Para o efeito foi transportado todo o equipamento entre a Universidade de Aveiro e o Hospital Veterinário da Universidade de Évora.

4. RESULTADOS

A metodologia escolhida para a captação de forma com recurso a um modelo mestre e a utilização da injeção do silicone de cura rápida (polivinilsiloxano) para fazer a impressão da geometria funcionou de forma adequada e os resultados apresentados revelaram-se capazes de reproduzir fielmente a geometria de fixação do implante, quer do ponto de vista geométrico quer do ponto de vista dimensional.

A obtenção do modelo com a impressão da geometria do canal femoral, a fase de aquisição 3D da superfície e a obtenção do modelo digital decorreu sempre sem que tenha sido detectada qualquer anomalia, tendo sido possível concluir a cirurgia em 2h 50 min. Saliente-se que o tempo total directamente relacionado com o fabrico da prótese não excedeu os 40 min., aos quais foi necessário somar 40 minutos para a sua esterilização antes de proceder à sua implantação. Todos os outros tempos dizem respeito a fases comuns da cirurgia e que são idênticas para qualquer colocação de implante. Deste modo, pode-se referir que existe um acréscimo de aproximadamente 80 minutos em relação a uma cirurgia convencional, o que não sendo bom é no entanto viável.

A tabela 1 apresenta a hora de início e fim da cirurgia, assim como os tempos parciais consumidos em cada etapa do processo, onde se evidencia o acréscimo de tempo resultante da esterilização do implante.

Tabela 1 – Duração do Processo

ACTIVIDADES	tempo (minutos)	horas do dia
início da cirurgia		11h40
início do processo		12h43
colocação do modelo mestre		
cura do silicone (pot-time)	3	
pintura do modelo	3	
varrimento 3D	3	
programação CAM	8	
maquinagem/fabrico	20	
tempo para fabrico da prótese	37	
esterilização da prótese	40	
tempo total do processo	77	
início do fecho da cirurgia		14h10
tempo total da cirurgia	2h50	

O sistema implementado tinha por base o desenvolvimento de uma solução mais económica que as alternativas existentes no mercado. Este facto pode ser constatado pelos valores apresentados na tabela de custos do processo (tabela 2) que reflectem os mesmos dos equipamentos e dos materiais utilizados na cirurgia. Efectivamente, na tabela 2 só estão reflectidos os custos efectivos, isto é, o período durante o qual o equipamento foi utilizado, 3 e 20 minutos respectivamente para a máquina de varrimento 3D e máquina CNC.

Tabela 2 – Custos do Processo

DESIGNAÇÃO	custo de aquisição (euros)	utilização total estimada	utilização efectuada	custo de utilização (euros)	custo de utilização (valor máx.)
Roland MDX 650	20000	2500 h	20 min	2,64	1,80
Roland LPX 250	7500	1000 h	3 min	0,38	0,60
PowerMill	7500	800 h	8 min	1,25	1,37
ferramenta corte	71	2 h	20 min	11,85	11,85
fixação scanner	200	10 x		20,00	200,00
fixação fresadora	200	10 x		20,00	200,00
modelo mestre	250	10 x		25,00	250,00
protese pre-modelo	250	1 x		250,00	250,00
componente acetabular	20	1 x		20,00	20,00
Polivinilsiloxano	27	100 ml	3 ml	0,80	0,80
outros	50	1 x		50,00	50,00
investimento inicial (euros)	36068	custo da intervenção (euros)		401,92	

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O sistema implementado tinha por objectivo o desenvolvimento de uma solução mais económica que as alternativas existentes no mercado. Como um qualquer processo económico de fabrico de um produto ou prestação de um serviço, este também se inicia com uma demonstração de necessidade por parte do cliente visando prestar o serviço no momento pretendido, no lugar escolhido, por um preço adequado e com a qualidade necessária. Permite a maximização do investimento, pois gera poucos encargos de manutenção durante a utilização (Womack e Jones, 1996).

São vários os processos utilizados na produção da geometria do implante. Estes são normalmente escolhidos em função do tipo de material utilizado, complexidade da geometria, precisão e quantidade pretendida. No entanto, a opção por processos de maquinaria coloca-se quando o objectivo é melhorar a qualidade dimensional e geométrica do modelo pretendido de modo a garantir um melhor desempenho funcional, ou quando existem justificações económicas face ao número de unidades a obter. Esta escolha exige know-how por parte dos intervenientes, podendo por vezes criar condicionalismos adicionais ao nível da capacidade de resposta e respectivos custos. A criação de uma aplicação como o I-Box permite que o sistema integre tecnologia pouco habitual em meios clínicos, mas pode ser operada por profissionais cuja formação original não seja no âmbito da engenharia industrial.

Uma das principais limitações do sistema desenvolvido relaciona-se com as características da máquina CNC, pois esta não permite a maquinaria de um material mais adequado para o fabrico de

implantes, nomeadamente o titânio ou uma liga de cromo-cobalto, ficando por isso limitado à utilização de materiais ditos macios.

Pese embora, a importância dos conhecimentos sobre anatomia e de abordagens cirúrgicas como forma de valorizar o desempenho e melhorar a qualidade do produto final, o sistema I-Box foi desenvolvido para poder ser operado por pessoas sem conhecimentos de CAD/CAM.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Os equipamentos seleccionados e a tecnologia de suporte escolhida para implementar o sistema integrado de fabrico rápido de implantes customizados, nomeadamente o scanner 3D, a máquina CNC e o sistema de CAM, revelaram-se adequados aos requisitos iniciais: baixo custo; grande portabilidade; facilidade de utilização; processo automático e resultados reproduzíveis. O sistema implementado apresentou um desempenho perfeitamente adequado no que se refere às condições operacionais, não tendo sido registados ocorrências anómalas durante a sua utilização. O sistema desenvolvido revelou-se adequado à reprodução adequada de finos detalhes da estrutura anatómica e os desvios dimensionais e geométricos foram de modo a não invalidar o resultado final do trabalho.

Numa análise global ao sistema integrado de fabrico de implantes customizados, pode-se referir que este não exige um treino ou formação muito especializada para ser utilizado, não existindo nenhuma fase do processo que requeira grande especialização. O processo de concepção e fabrico de instrumentos e dispositivos cirúrgicos pode ser feito

por qualquer pessoa com conhecimentos na área de concepção e fabrico e que domine as ferramentas informáticas de CAD 3D, sistemas de aquisição de forma e de fabrico assistidos por computador (CAM). A aplicação I-Box integra de forma fiável as tecnologias suportadas e pode ser operada por profissionais de outras áreas de formação, nomeadamente os médicos, não directamente relacionadas com as das tecnologias de fabrico e automação.

Em relação ao futuro, os recentes desenvolvimentos registados nas tecnologias suportadas por computador, nomeadamente nas tecnologias de imagiologia, nas tecnologias de concepção e fabrico assistidos por computador (CAD/CAM), na prototipagem rápida (PR) e na visualização 3D e modelação virtual evidenciam que é da multidisciplinaridade que se constroem as soluções adequadas a um dado propósito e as fronteiras de cada uma destas áreas são cada vez mais flexíveis.

Referências

- Aldinger, G.; De Pellegrin, M.; Kusswetter, W. (1988) - The personalized hip prosthesis. *Ital J Traumatol* 14, (4), pp 429-433.
- Bargar, W.L. (1989) - Shape the implant to the patient. A rationale for the use of custom-fit cementless total hip implants. *Clin Orthop*, 249, pp 73-78.
- Dujardin, F. H.; Mollard, R.; Toupin, J. M.; Coblenz, A.; Thomine, J. M. (1996) - Micromotion, fit, and fill of custom made femoral stems designed with an automated process. *Clin Orthop* 325, pp 276-289.
- Hua, J.; Walker, P. S.; Muirhead-Allwood, W.; Bentley, G.; McCullough, C. J. (1995) - The rationale for CAD-CAM uncemented custom hips an interim assessment. *Hip International* 5 (2), pp 52-56.
- Martelli S., Nofrini L., Vendruscolo P., Visani A., (2003) - Criteria of interface evaluation for computer assisted surgery systems, *International Journal of Medical Informatics* 72, pp 35-45.
- McCarthy, J. C.; Bono, J. V.; O'Donnel, P. J. (1997) - Custom and modular components in primary total hip replacement. *Clin Orthop* 344, pp 162-171.
- Mulier, J. C.; Mulier, M.; Brady, L. P.; Steenhoudt, H.; Cauwe, Y.; Goossens, M.; Elloy, M. (1989) - A new system to produce intraoperatively custom femoral prosthesis from measurements taken during the surgical procedure. *Clin Orthop*. 249, pp 97-112.
- Poukens J., Laeven P., Beerens M., Nijenhuis G., Sloten J.V., Stoelinga P., Kessler P., (2008) - A classification of cranial implants based on the degree of difficulty in computer design and manufacture., *Int J Med Robot.*, pp 46-50.
- R. Petzold, H.F. Zeilhofer and W.A. Kalender, *Rapid prototyping technology in medicine-basics and applications. Computerized Medical Imaging and Graphics* (1999).
- Relvas C., Reis J., Potes J.C., Fonseca F., Simões J., Sistema de fabrico rápido de implantes ortopédicos, RBO - Revista Brasileira de Ortopedia e Traumatologia, 2009
- Robertson, D. D.; Walker, P. S.; Granholm, J. W.; Nelson, P. C.; Weiss, P. J.; Fishman, E. K.; Magid, D. (1987) - Design of custom hip stem prostheses using three-dimensional CT modeling, *J. Comput. Assist. Tomogr.* 11 (5), pp 804-809.
- Rubin, P. J.; Leyvraz, P. F.; Aubaniac, J. M.; Argenson, J. N.; Esteve, P.; De Roguin, B. (1992) - The morphology of the proximal femur. A three-dimensional radiographic analysis. *J Bone Jt Surg (Br)* 74 (1), pp 28-32.
- Seitz H., Tille C., Irsen S., Bernes G., Sader R., Zeilhofer H., (2004) - Rapid Prototyping models for surgical planning with hard and soft tissue representation, *CARS 2004 - Computer Assisted Radiology and Surgery. Proceedings of the 18th International Congress and Exhibition, Vol.1268*, , pp 567-572
- Stulberg, S. D.; Stulberg, B. N.; Wixson, R. L. (1989) - The rationale, design characteristics, and preliminary results of a primary custom total hip prosthesis. *Clin Orthop* 249, pp 79-96.
- van Mulken, T.J.M.; Verdonk, H.W.D.; Poukens, J.; Boeckx, W.D.; van der Hulst, R.R.W.J. (2006) - Virtual Reality Techniques in Reconstructive Surgery, *J reconstr Microsurg*; 22, pp 543-546
- Venkata Rao R., Padmanabhan K.K., (2007) - Rapid prototyping process selection using graph theory and matrix approach, *Journal of Materials Processing Technology* Vol. 194, pp 81-88
- Vukašinovic N., Kolšek T., Duhovnik J., (2007) - Case Study - surface reconstruction from point clouds for prosthesis production, *Journal of Engineering Design*, Vol. 18, pp 475-488
- Winder J. and Bibb R. (2005) - Medical Rapid Prototyping Technologies: State of the Art and Current Limitations for Application in Oral and Maxillofacial Surgery, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63, pp 1006-1015
- Womack, J. P.; Jones, D. T. (1996) - *Lean Thinking- Banish Waste and Create Wealth in Your Corporation*. New York: Simon & Schuster.
- Zhongzhong Chen, Dichen Li, Bingheng Lu, Yiping Tang, Minglin Sun, Zhen Wang (2004) - Fabrication of artificial bioactive bone using rapid prototyping, *Rapid Prototyping Journal*, Vol. 10-5, pp 327 - 333